UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951-1952 N° 55

Contribution à l'Etude Expérimentale des Cirrhoses Professionnelles

Travail du Laboratoire de Médecine Légale et Médecine du Travail

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 17 mars 1952

PAR

Guy PERRIER

Certifié d'Etudes Spéciales de Médecine Légale
Certifié d'Etudes Spéciales de Médecine du Travail
Ex-Préparateur du Laboratoire de Médecine Légale
né le 31 juillet 1922 à BORDEAUX (Gironde)

Examinateurs de la Thèse — Juges

MM. DERVILLEE, Professeur, *Président.*
CASTAGNOU. Professeur.
MAYER, Professeur.
L'EPEE, agrégé.

BORDEAUX

UNION FRANÇAISE D'IMPRESSION
183, Cours de la Marne

— 1952 —

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547304_0085

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951-1952 N° 55

Contribution à l'Etude Expérimentale des Cirrhoses Professionnelles

Travail du Laboratoire de Médecine Légale
et Médecine du Travail

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 17 mars 1952

PAR

Guy PERRIER

Certifié d'Etudes Spéciales de Médecine Légale
Certifié d'Etudes Spéciales de Médecine du Travail
Ex-Préparateur du Laboratoire de Médecine Légale
né le 31 juillet 1922 à BORDEAUX (Gironde)

Examinateurs de la Thèse — Juges

MM. DERVILLEE, Professeur, *Président.*
CASTAGNOU. Professeur.
MAYER, Professeur.
L'EPEE, agrégé.

BORDEAUX

UNION FRANÇAISE D'IMPRESSION
183, Cours de la Marne

— 1952 —

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE

DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET, DUPERIE, CHELLE

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N... / CREYX
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	N...
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	N...
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Médecine expérimentale	AUBERTIN
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT
Clinique des maladies infectieuses	N...
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	BROUSTET

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

MESNARD (Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER

	MM.
Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e section)	MASQUELIER
Pharmacie (3e section)	CAZAUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	SARIC / DUBARRY / F.-J. TRAISSAC / BERGOUIGNAN / LENG-LEVY
Chirurgie générale	POUYANNE / LAUMONIER / CHAVANNAZ
Chimie biologique	N...
Obstétrique	MAHON / CHASTRUSSE

	MM.
Ophtalmologie	BESSIERE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Histologie	N...
Médecine légale et médecine du travail	VERGER
Pédiatrie et puériculture	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	DUFOUR
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI / COUSTOU
Anatomie	RIGAUD
Chimie minérale	BABIN
Cryptogamie	LAUBIE

	MM.
Pharmacie galénique	N...
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique	NEUZIL
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

EN HOMMAGE ET A LA MEMOIRE
DE MA GRAND-MERE

Souvenir de bonté et de douceur de mon enfance.

DE MON PERE

Exemple de charité et de conscience professionnelle.

A MA MERE

A qui je dois tout.
En reconnaissance de ses sacrifices à mon égard.

A MES PARENTS

Pour leur soutien moral et affectueux.

A MES AMIS

A MES MAITRES DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur SIGALAS

Monsieur le Professeur FABRE

Monsieur le Professeur DE GRAILLY

Monsieur le Professeur PERRENS

A MES MAITRES DES HOPITAUX

Monsieur le Doyen PORTMANN

Monsieur le Doyen DUPERIE

Monsieur le Professeur DUFOUR

Monsieur le Professeur RIVIERE

Monsieur le Professeur DELMAS-MARSALET

Monsieur le Professeur PAPIN

A Monsieur le Professeur Agrégé DESPONS

Monsieur le Professeur agrégé CHAVANNAZ

A Monsieur le Professeur Agrégé LAUMONIER

A Monsieur le Professeur Agrégé CAZAUX

A Monsieur le Docteur Robert TRAISSAC

A Monsieur le Docteur A. LEGER

A LA MEMOIRE
DU PROFESSEUR GEORGES CHAVANNAZ

qui, jeune étudiant nous accueillit paternellement ; en nous guidant dans nos études et restera pour nous le modèle de conscience professionnelle, de droiture et de bonté dans le devoir.

EN RECONNAISSANCE DES SOINS
CONSEILS ET PROTECTIONS TRES PATERNELS
de Monsieur le Professeur LANDE
et de M. le Professeur LEURET

EN RECONNAISSANCE DE TOUTE LA SOLLICITUDE
A MON EGARD QUE ME TEMOIGNA TOUJOURS
Monsieur le Docteur André TRAISSAC

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé L'EPEE

Professeur Agrégé de Médecine légale et Médecine du travail,
Assistant de Dermato-Vénéréologie des Hôpitaux
Officier d'Académie

Nous vous exprimons notre reconnaissance pour la gratitude avec laquelle vous nous avez toujours manifesté en toute occasion une amitié prévenante et de précieux conseils.

Monsieur le Professeur MAYER

Professeur d'Histologie et d'Embryologie
Officier d'Académie

Bien qu'à regret, je n'ai pu bénéficier de votre enseignement si estimé des étudiants, vous avez bien voulu vous charger immédiatement dans votre laboratoire de ce travail long et si délicat qui donne à ma thèse la garantie de première valeur que vos examens histologiques confèrent à ce travail.

Veuillez agréer, je vous prie, avec ma thèse, ce témoignage de sincère reconnaissnace.

Monsieur le Professeur CASTAGNOU

Professeur de Toxicologie et d'Hygiène appliquée
Pharmacien des Hôpitaux Psychiatriques

Autant lorsque j'ai eu l'honneur d'être votre élève, que lors des nombreuses occasions qui m'amenèrent à solliciter vos conseils et votre aide, régulièrement et constamment prêtés, même sur le plan d'entraide sociale, votre bonté bien connue de nos maitres, de nos amis, aussi bien que de nos condisciples, s'est montrée toujours aussi agissante et bienveillante.

Que ce modeste travail que je vous offre soit le souvenir de la gratitude de votre obligé.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DERVILLEE

Professeur de Médecine légale et Médecine du Travail

Membre de la Commission internationale permanente

pour la Médecine du Travail

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Instruction Publique

Mon Cher Maître,

A vous qui nous avez choisi pour nous confier ce travail sérieux, sujet de notre thèse, ira toujours notre reconnaissance et notre attachement dévoué, tant pour le patronage et la direction de la fin de nos études que pour le souvenir de votre enseignement, consciencieusement pragmatique et positif.

Aujourd'hui, en nous honorant de votre présidence pour donner toute sa valeur par votre autorité à ce modeste travail, vous astreignez par là-même votre disciple en vous imitant, à mériter de plus en plus votre estime et à ne pas vous décevoir.

I. - PLAN D'ÉTUDES

I. Plan d'études.

II Introduction.

III. But de notre étude.

IV. Exposé des conditions expérimentales.

V. Intoxication expérimentale.

VI. Vue d'ensemble et comparative sur les résultats des examens anatomo-pathologiques.

VII. Conclusions générales.

VIII. Serment.

IX. Bibliographie.

X. Table des matières.

II. - INTRODUCTION

Dans ce mémoire, sujet de notre thèse, après avoir exposé le but de notre étude, nous examinerons successivement les conditions expérimentales dans lesquelles nous nous sommes placés, puis les différentes intoxications que nous avons cru devoir mettre en œuvre.

Pour ce, nous avons employé différents toxiques considérés généralement comme cirrhogènes.

A ce point de vue, certains auteurs prétendent que toute substance étrangère à caractère quelque peu agressif pour l'organisme est susceptible de déterminer des cirrhoses. Nous pensons là qu'il s'agit, jusqu'à plus ample informé, d'une opinion quelque peu outrancière, et que certains toxiques doivent avoir une action plus cirrhogène que d'autres.

C'est un peu dans ce but que nous avons réalisé ce travail et que nous nous sommes précisément adressé aux substances qui sont considérées comme susceptibles de retentir particulièrement sur le parenchyme hépatique. Parmi les agents cirrhogènes qui font l'objet de notre étude, nous avons cru devoir retenir ceux qui présentent le plus fréquent usage dans l'industrie et dont l'action cirrhogène est la plus solidement admise jusqu'ici, tant au point de vue constatation clinique et médico-légale qu'au point de vue expérimental.

D'abord, nous avons utilisé pour nos intoxications, le cuivre pur à l'état pulvérulent, le diamètre des grains de poudre étant inférieur au 1/4 de mm., de même le plomb pur à l'état pulvérulent, le diamètre des grains de poudre étant inférieur au 1/2 mm.

De la même façon, nous avons expérimenté l'action cirrhotique du bioxyde de manganèse, très pur, réduit en poudre.

Sur d'autres séries d'animaux, nous avons utilisé successivement :

Le sulfate de cuivre en poudre et dissous dans l'eau.

L'acétate de cuivre.

Le chlorure de manganèse.

Le sulfate de cobalt, dans les mêmes conditions.

Enfin, le trinitrotoluène pulvérulent à l'état pur.

Tous furent absorbés par la voie digestive. Chaque corps a été administré à plusieurs séries d'animaux, lapins et cobayes pendant un temps variable allant de trois mois à huit mois.

Nos expériences ont été poursuivies et renouvelées pendant deux ans.

III. - BUT DE NOTRE ÉTUDE

Nous avons voulu essayer de reproduire expérimentalement des cirrhoses du genre de celles que l'on peut rencontrer au cours de certaines professions.

Nous savons, en effet, que dans certaines catégories de travaux les observations tant cliniques que médico-légales ont révélé l'existence de cirrhoses professionnelles, ce qui peut poser le problème de l'indemnisation légale.

Ainsi, nous avons été amené à pratiquer pour notre part des intoxications avec des toxiques chimiques reconnus comme particulièrement cirrhogènes, afin d'apporter par ce travail une contribution au critère expérimental nécessaire au diagnostic positif de cirrhose professionnelle.

Evidemment, cette expérimentation de laboratoire peut apparaître comme un travail en vase clos et ses données ne sont peut-être pas strictement applicables à l'homme.

Mais elles sont cependant susceptibles de donner des indications qui, confrontées avec les autres critères, peuvent aider au diagnostic de cirrhose professionnelle.

En effet, si le critère expérimental est nécessaire, il ne constitue qu'un signe de plus seulement en faveur de la présomption de l'origine professionnelle de cirrhose.

Les Professeurs DERVILLÉE et L'EPÉE dans leur rapport sur les « Cirrhoses professionnelles » au XII[e] Congrès de l'Association d'Etudes Physio-Pathologiques du Foie et de la Nutrition, tenu à Vichy le 15 septembre 1951, soulignent l'importance de critères indispensables, primitifs au critère expérimental, pour affirmer le diagnostic de cirrhose professionnelle.

En effet, comme déjà les Professeurs SIMONIN et Etienne MARTIN l'avaient indiqué, nous devons trouver d'abord *un critère étiologique professionnel* suffisamment net, constant et général

à l'exercice de la profession, qui soit cause manifeste de ces cirrhoses.

D'autre part, *un critère clinique* est aussi exigible pour comparer par ses divers signes et le justifier le critère étiologique professionnel.

Enfin, *un critère biologique* (hématologique, urologique en particulier) apporte souvent un élément important à l'appui d'un critère clinique insuffisamment révélateur.

Ainsi, ce faisceau de signes, joint au critère expérimental, nous permettra d'envisager avec plus de certitude le diagnostic de cirrhose professionnelle.

On sait chez l'homme, la fréquence du *facteur éthylique* comme facteur de cirrhose.

Cela tendrait à laisser croire que les autres causes toxiques ne joueraient un rôle que des plus restreints.

Aussi, l'un des buts de notre travail est de nous efforcer de préciser ce rôle.

Un des écueils auxquels on risque de se heurter au cours de telle recherche, est la possibilité de cirrhose endogène chez certaines espèces animales.

C'est à juste raison que les Professeurs des Ecoles vétérinaires ont attiré l'attention sur de telles cirrhoses spontanées qui sont particulièrement fréquentes chez le chat.

Cet animal est donc à rejeter absolument au point de vue expérimental.

Nous avons tenu à nous placer dans des conditions expérimentales aussi voisines que possible de ce que l'on rencontre chez l'homme.

Et c'est pour cela que nous avons administré des substances toxiques de façon discrète, suffisante pour être efficaces, mais pas trop fortes, afin de ne pas causer de lésions aiguës de nécrose.

L'administration a été prolongée longtemps à dose sensiblement constante, en nous basant toujours sur le poids de l'animal.

IV. - EXPOSÉ DES CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

Si l'observation clinique pour les intoxications aiguës est de première importance, les multiples recherches au laboratoire sont de toute nécessité dans les expérimentations pour toute intoxication chronique. Elles nécessitent la collaboration du toxicologue et de l'histologiste.

Nous tenons à remercier tout spécialement, d'une part M. le Professeur CASTAGNOU et ses assistants, M^lle^ LARCEBEAU et M. QUINI-QUINI, qui nous a donné des conseils extrêmement utiles au sujet des doses à administrer, et qui ont bien voulu se charger de nombreux examens toxicologiques dont nous donnerons plus loin le compte rendu.

Nous exprimons aussi notre respectueuse reconnaissance à M. le Professeur MAYER, qui s'est attaché, grâce à des techniques histologiques très précises à dépister les débuts de processus cirrhotiques dans les foies de nos animaux.

Nous travaux nous ont conduit à choisir deux espèces animales, d'une part des lapins: tous adultes, de 2 k. 500 environ; d'autre part, des cobayes : adultes aussi, de poids moyen, 500 grammes. Ils étaient en parfaite santé et observés pendant une durée de huit jours avant le début des expériences.

Leur nourriture fut saine et variée, riche en vitamines, sans détritus: elle consistait en feuilles de choux, salades, carottes, verdure fraîche, son, repasse.

Ces aliments étaient administrés deux fois par jour. Ces animaux étaient suivis d'une façon très rigoureuse. Les urines étaient prélevées avec soin quotidiennement, et d'autres examens hématologiques par exemple, ou pesées, étaient pratiqués de façon régulière.

Les conditions techniques dans lesquelles nous avons opéré ne nous ont pas permis de recourir à la voie respiratoire qui se rapproche le plus des conditions de la vie professionnelle.

La voie sous-cutanée ne nous a pas paru devoir être retenue car elle est vraiment trop anormale.

Aussi délibérément avons-nous choisi la voie digestive en raison des avantages marqués qu'elle nous permettait, en donnant nos doses deux fois dans la journée mélangées aux aliments d'une façon homogène dans le son humidifié.

Pour nous assurer de la marche de nos intoxications en fonction des ingestats, nous avons dosé souvent les corps toxiques dans les urines et les fèces.

Le pourcentage du toxique dans le foie en fonction du degré de l'intensité de l'intoxication fut aussi recherché (post-mortem). Pendant une durée de deux ans, nous avons procédé aux examens suivants :

A) Les analyses d'URINES portèrent sur :

1° la recherche du glucose
par la liqueur de Fehling;
son dosage par le réactif de Bonnans après défécation à la liqueur de Courtonne.

2° la recherche des corps cétoniques:

a) par la réaction de Gerhart au perchlorure de fer;
b) par la réaction de Legal.

3° la recherche de l'albumine par le réactif de Tauret;

4° la recherche de l'acétone par la réaction de Lieben.

5° la recherche des pigments biliaires :
par la réaction de Gmelin,
par la réaction de Fouchet (contrôle);

6° la recherche des sels biliaires :
par la réaction de Hay à la fleur de soufre;

7° la recherche de l'urobiline directe: au microspectroscope:
de l'urobiline indirecte: par la réaction de Denigès.

B) Les examens hématologiques portèrent systématiquement sur :

1° le taux d'hémoglobine du sang;

2° sur la numération globulaire;

3° la formule hémoleucocytaire complète et détaillée;

4° la recherche des réticulocytes, des granulations basophiles;

5° la présence des formes immatures ou anormales.

C) Sur le plan Clinique, nous avons suivi tous les jours nos animaux, en plus des examens précédents, pour surveiller l'effet expérimental de nos toxiques.

Nous notions soigneusement tous les troubles et symptômes (physiques ou fonctionnels) que nous pouvions constater, tels que :

Refus de nourriture, vomissement, diarrhée, paralysie, troubles cutanés ou muqueux.

Nos animaux ont été sacrifiés dans tous les cas par choc bulbaire (coup du lapin) bien que ce genre de mort ne soit pas conseillé par le Professeur Policard dans sa remarquable étude sur « Les bases de l'étude biologique expérimentale des intoxications ».

Il faut bien dire à notre décharge que ce genre de mort ne pouvait être préjudiciable aux lésions de pré-cirrhose que nous recherchions.

Nous avons eu soin également de sacrifier les animaux-témoins soumis au même régime alimentaire que les animaux intoxiqués et placés dans des conditions matérielles tout à fait semblables.

L'autopsie était immédiatement pratiquée.

Les prélèvements histologiques étaient fixés soit dans le liquide de Bouin, soit dans le formol au dixième et les inclusions à la paraffine furent pratiquées suivant la méthode classique.

D) Les examens anatomo-pathologiques pratiqués par M. le Professeur Mayer ont porté sur les points suivants :

1° Examen du système réticulo-endothélial du foie. Cellules de Kuppfer. Cellules de la trame.

2° Recherche des manchons inflammatoires et des lésions de sclérose dans les espaces de Kiernan, centro-lobulaires et lymphatiques.

Deux colorations histologiques furent utilisées :

a) le trichrome Masson;

b) l'hémalun éosine.

— Avec la première coloration :
la chromatine était noire; le cytoplasme: rouge; la fibroglie: rouge foncé; le collagène et le mucus: bleu foncé.

— Avec la deuxième coloration :
les noyaux sont colorés en bleu par l'hématéine;
les fibres conjonctives en rose pâle;
les fibres élastiques en rouge foncé;
les fibres musculaires (lisses ou striées) en rouge;
les hématies en rouge brique par l'éosine.

V. - INTOXICATION EXPÉRIMENTALE

I. — INTOXICATION PAR LE PLOMB

I. — Résumé bibliographique des recherches antérieures

Si le saturnisme se caractérise assez souvent par une atteinte hépatique sûre, non contestable, il n'en est pas moins certain que la cirrhose saturnine n'est point strictement démontrée et par suite non indemnisable actuellement.

Le premier, à notre connaissance, Claude Bernard avait constaté après absorption d'une solution d'acétate de plomb lors d'une tentative de suicide pour avortement, une néphrite aiguë secondaire avec hépatomégalie douloureuse et ictère urobilinurique.

Potain, de son côté, se rapportant à deux observations cliniques admettait comme possible l'action du plomb sur le parenchyme hépatique.

Cette opinion était contestée par contre par Lancereaux qui admettait cependant l'existence de néphrites saturnines, de même que l'Allemand Schmidt.

Les expériences de Lafitte (élève de Lancereaux), Cohen et d'Adjutolo plaident en faveur de l'existence d'une cirrhose saturnine chez le lapin.

Brunelle, Erbery, Schilling, Mather, Legge, Goadby, Koelsh, Mellière, les uns et les autres, signalèrent en tant que cliniciens des manifestations hépatiques dans le saturnisme. Par contre, expérimentalement: Glibert, Aub-Minot, Legge Goadby ont étudié la toxicité du plomb sur le foie.

Rosenberg en Allemagne a observé un diabète bronzé d'origine saturnine chez un imprimeur.

Lewin seul porta un diagnostic probable d'ictère grave aigu saturnin cirrhogène dont la clinique n'a pu être vérifiée par l'histologie.

Ainsi, de toute façon, à nos jours, aucun critère histologique spécifique n'est donné pour prouver le rôle strict du plomb dans l'étiologie de ces cirrhoses.

II. — Animaux soumis a l'expérimentation

En 1950, pendant trois mois, deux lapins, n° 8578, 8577, et deux cobayes, n° 864 et 865 furent intoxiqués par une dose de 40 cgrs de plomb, dose journalière, et par kilo de poids d'animal.

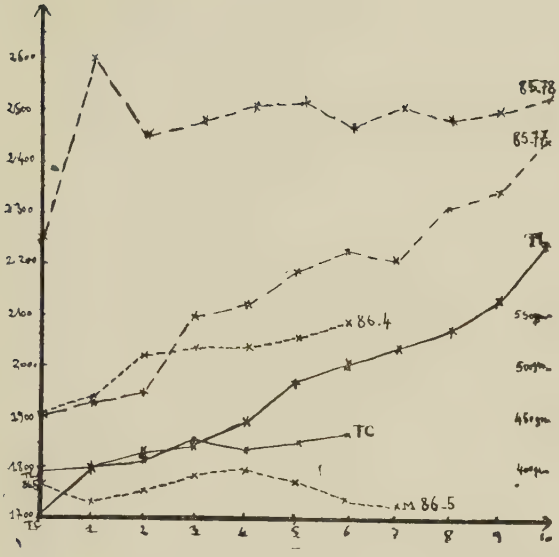
En 1951, pendant neuf mois, deux lapins n° 81, 82, et deux cobayes, n° 8590 et 8594 furent intoxiqués par une dose journalière de 1 gr. 50 de plomb par kilo de poids d'animal.

Le plomb était réduit en poudre par limage de tuyaux de plomb non étamés, à la lime fine.

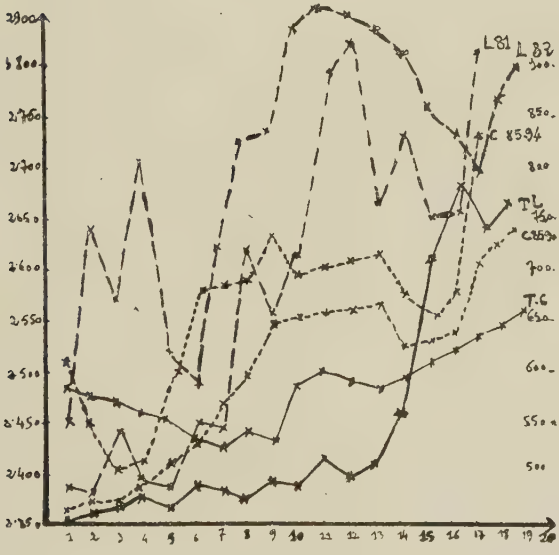
III. — Examens pratiqués

1. Examen clinique. — Les animaux ont très bien supporté cette intoxication. Une femelle gravide n'a pas avorté. Dans l'ensemble, le pelage des animaux s'est montré plus brillant et plus soyeux.

Nous avons pratiqué tous les quinze jours des pesées de nos animaux depuis le début de leur intoxication jusqu'à leur sacrifice, et ainsi nous avons pu établir les courbes de poids ci-dessous. Nous avons porté en abcisse le temps de l'intoxication, dont chaque unité correspond à une quinzaine de jours. En ordonné, nous avons porté les poids avec deux échelles d'unités, une correspondant aux poids des lapins, l'autre aux poids des cobayes (à droite).



Intoxication au plomb. Année 1950. Durée, 3 mois



Intoxication au plomb. Année 1951. Durée, 9 mois

Lecture des courbes. — En 1950, il ressort de l'examen des courbes de poids que les lapins supportèrent très bien l'intoxication. Nous l'apprécions par la montée en flèche régulière des courbes de poids des lapins intoxiqués et du témoin lapin. Par contre, les cobayes atteignirent vite un palier, et un seul ne put supporter l'intoxication dans toute sa durée.

En 1951, l'intoxication semble être supportée d'une façon plus régulière, ce qui laisse penser que l'imprégnation toxique a été meilleure, malgré des « décrochages » visibles sur la courbe pondérale du lapin 81.

2. Examen d'urines. — Tous les huit jours, toutes les réactions énumérées ci-dessus page 16 ont été faites. Nous avons constaté parfois une albuminurie indosable, d'ailleurs disparaissant ordinairement par la suspension du toxique pendant un à deux jours.

Légère glycosurie non persistante.

En somme aucune modification notable pendant la durée de l'intoxication.

La recherche toxicologique du plomb dans l'urine de l'animal vivant a été pratiquée par M. le Professeur Castagnou. Sur 20 cc. d'urine du lapin 81 et 30 cc. d'urine du lapin 82, la recherche du plomb s'est montrée infructueuse une première fois. Une seconde fois ,sur un bocal de 120 cc. d'urine du lapin 81 et sur un bocal contenant 220 cc. d'urine du lapin 82, une nouvelle recherche s'est montrée négative.

3. Examen hématologique. — Pratiqué le 18 mai 1951 :

Le sang du lapin 81 présente une polychromatophilie avec quelques microcytes. Celui du cobaye 94, une légère anisocytose avec très légère polychromatophilie. Celui du lapin 90, une légère anisocytose avec polychromatophilie.

3. Examen hématologique

	Hb %	G. r.	G. b.	Poly	Eosino	Mono	Lympho	Réticulo	Gr. baso
Lapin 81	85	4.920 m.	7.200	28	2	4	56	0,60 %	4.500
Lapin 82	85	4.660 m.	4.000	32	0	0	68	0,65 %	3.500
Lapin témoin	85	6.240 m.	7.200	34	0	3	63	1,00 %	0
Cobaye 94	90	4.800 m.	18.400	16	2 baso	4	78	0,40 %	5.000
Cobaye 90	85	4.280 m.	11.600	26	0	0	74	0.75 %	5.500
Cobaye témoin	90	4.860 m.	4.000	20	0	1	78	—	0

Le sang du lapin 81 présente une polychromatophilie avec quelques microcytes.

Celui du lapin 90, une légère anisocytose avec polychromatophilie.

Celui du cobaye 94, une légère anisocytose avec très légère polychromatophilie.

4. Protocole radiologique. — Sur animal vivant :

Nous avons eu la curiosité, imitant en cela les travaux de Mathias (Thèse de Bordeaux, 1933, sur l'Action abortive du plomb), de pratiquer des examens radiologiques chez certains animaux.

La présence de grains de plomb a été maintes fois constatée dans l'intestin et les images obtenues se rapprochent sensiblement des images rapportées par Mathias dans sa thèse.

5. Protocole d'autopsie.

	Poids total	Poids du foie	Rein	Date de la mort
Lapin 8578 .	2.515 gr.	97 gr.	N	27/7/50
Lapin 8577 .	2.450 gr	93 gr.	enr. de graisse pas de suffusion	27/7/50
Cobaye 864 .	515 gr.	27 gr.	N	27/7/50
Cobaye 8594	350 gr.	23 gr.	R.A.S.	13/7/51
Cobaye 8590	770 gr.	24 gr.	R.A.S.	13/7/51
Lapin 8582 .	2.800 gr.	75 gr. crie à la coupe chocolat	N	20/6/51
Lapin 8581 .	2.850 gr.	59 gr. jaunâtre	entouré de graisse	12/6/51

N signifie normal et R.A.S.: rien à signaler.
Poumons, estomac et rate étaient normaux.

6. Examen anatomo-pathologique. — 1° Lapin 8578 :

Hépatite dégénérative diffuse. Travées peu disloquées, presque toutes les cellules ont un cytoplasme extrêmement clair. Dégénérescence claire. Pas de sclérose. Autour de certains espaces portés les cellules sont un peu altérées.

2° Lapin 8577. Examen pratiqué par le Docteur Léger.

Aspect semblable. Le cytoplasme est moins clair, donc moins atteint, sauf autour des espaces portes. Pas de cirrhose.

Dans les deux cas, les cellules non modifiées dans leur forme.

Pas d'hyperplasie compensatrice. Cellules touchées uniformément.

3° Cobaye 864. Examen pratiqué par le Professeur DE GRAILLY. Pas de cirrhose.

4° Cobaye 8694. Pas de cirrhose. Cellules hépatiques augmentées de volume. Architecture normale.

5° Cobaye 8690. Pas de cirrhose. Cellules volumineuses avec ilots d'éléments hyperéosinophiles. Aucune augmentation de la trame collagène.

6° Lapin 8581. Capillaire collabé. Cellule volumineuse. Quelques tractus fibreux plus abondants.

7° Lapin 8582. Quelques cellules avec stéatose.

7. EXAMEN TOXICOLOGIQUE :

1. *Recherche du plomb :* Le liquide de destruction nitro-sulfurique a été traité par la méthode de Labat. Sur le liquide contenant le plomb on a effectué le dosage à la dithizone dont le principe est le suivant :

La dithizone donne une solution verte dans le tétrachlorure de carbone. Si on lui ajoute une solution d'ammoniaque et un sel de plomb, il se forme après élimination de l'excès de dithizone non combiné, un complexe plomb-dithizone rouge, soluble dans le tétrachlorure.

En milieu acide, ce complexe hydrolysé libère la dithizone qui vient recolorer en vert le tétrachlorure.

2. *Dosage du plomb :* L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité de plomb.

Le dosage est effectué comparativement à une solution-étalon de plomb.

3. *Résultats obtenus :* Une première fois, la recherche du plomb dans le foie (60 grs) du lapin 8185 montra la présence de plomb à une dose de 11 mmgrs par kilo.

Le lapin 8586 ayant un foie de 65 grs montra la présence de plomb à une dose de 10 mmgrs par kilo.

Dans une seconde recherche, M. le Professeur Castagnou nous fournit les résultats suivants :

	Cob. 8694 Foie 10 gr.	Lapin 82 Foie 65 gr	Cob. 8690 Ur. 50 gr.	Cob. 8690 Foie 25 gr.
Plomb par litre de liquide de destruction	8,5 mmgr.	81,3 mmgr.	13,7 mmgr.	17,1 mmgr.
Plomb dans l'organe	1,02 mmgr.	102,5 mmg.	3,4 mmgr	1,45 mmgr
Plomb par kg d'organe	1,02 mmgr.	1,575 mmg.	68,0 mmgr.	36,25 mmg.

IV. — Conclusion des résultats expérimentaux

Malgré la présence certaine de plomb dans le foie, cet organe ne présente pas de lésions de cirrhose à l'examen histologique Tout au plus note-t-on quelques tractus fibreux plus abondant avec dégénérescence claire des cellules qui peuvent arriver à être hypertrophiées.

En somme, si on note des lésions cellulaires avec de la dégénérescence graisseuse, il ne semble pas qu'il y ait réaction fibreuse notable.

Les examens toxicologiques montrent une quantité notable de plomb dans le fois de nos différents animaux. La proportion paraît plus élevée chez le cobaye que chez le lapin.

II. — INTOXICATION PAR LE CUIVRE

I. — Résumé bibliographique des recherches antérieures

L'action cirrhogène du cuivre a fait l'objet d'études plus récentes. Elle a été soutenue par d'assez nombreux auteurs. C'est ainsi que Lancereaux qui niait la cirrhose plumbique décrit celle des « fondeurs de cuivre » à granulations irrégulières et volumineuses, à dépôt hépatique de cuivre (Hépatopexie). En 1925, Mallory et son école, sur 19 cirrhoses pigmentaires observées au Boston City Hospital trouve six cas dont quatre chez

des fondeurs de cuivre) qu'il range dans les hémochromatoses cupriques. Expérimentalement, avec l'acétate de cuivre sur le lapin, MALLORY obtient une cirrhose pigmentaire avec ictère mortel. Il conclut à une action hémolytique du cuivre. Le même auteur signale ainsi que par l'usage alimentaire d'alcool distillé dans des alambics de cuivre, on absorbe ainsi jusqu'à 52 grs de cuivre en moyenne par an.

MILLS retrouve le cuivre 10 fois sur 16 comme agent cirrhogène par contact avec le métal dans l'exercice de certaines professions.

Le facteur professionnel est retenu par SIEBERT qui décrit la cirrhose des vignerons due au sulfatage des vignes.

HALL et BUTT trouvent le cuivre dans la chair des crustacés, des truites, des huîtres (185 mmgrs 0/00).

Particulièrement intéressantes sont les recherches toxicologiques de SCHONHEIMER et OSHIMA, élèves d'Aschoff, qui ont trouvé un taux de cuivre allant de 10 à 60 mmgrs pour 1.000 dans le foie des sujets atteints d'hémochromatoses, alors que le foie des sujets atteints de cirrhose de Laennec n'en renfermaient qu'un taux de 1 à 3 %.

Le Professeur ASKANAZY trouve le cuivre accumulé dans le foie mais ne déduit aucune conséquence de ce fait comme cause cirrhogène.

Cependant, il ne peut reproduire les hémochromatoses de son maître MALLORY sur le lapin avec l'acétate de cuivre, de même que BEZANÇON, EVEN et VILLARET.

Ce n'est que par absorption de cuivre en poudre qu'ASKANAZY arrive à reproduire des cirrhoses cupriques. ANDRIANOFF, chez le rat avec le sulfate de cuivre, obtient des cirrhoses non pigmentaires.

Enfin, FIESSINGER et Guy ALBOT admettent le rôle sclérogène du cuivre.

D'abord, nous donnons ci-dessous le compte rendu de nos

expériences pratiquées avec le cuivre métal, ensuite nous donnerons le résultat des intoxications pratiquées avec les sels de cuivre: sulfate et acétate.

I. — INTOXICATION PAR LE CUIVRE EN POUDRE

I. — Animaux soumis a l'expérimentation

En 1950, pendant trois mois, deux lapins n° 8575 et 8576 et deux cobayes n° 862 et 863 furent intoxiqués par une dose de 6 grs de cuivre pulvérulent, dose journalière absorbée per os et par kilo de poids d'animal.

En 1951, pendant neuf mois, deux lapins n° 8586 et 8587 et quatre cobayes n° 8592, 8589, et n° 855, 8599 furent successivement intoxiqués par une dose de 8 grs de cuivre pulvérulent, dose journalière absorbée per os et par kilo de poids d'animal.

II. — Examens pratiqués

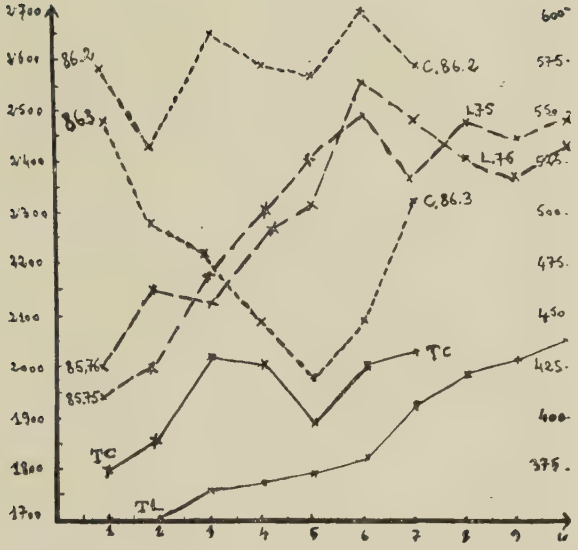
1. Examen clinique. — Les animaux supportèrent cette intoxication plus difficilement que la précédente. Les doses étaient aussi plus fortes. Cependant, nous avons dû arrêter les intoxications trois à quatre fois pendant quatre ou cinq jours chaque fois.

Si on reprenait trop tôt l'intoxication l'animal restait en boule dans sa cage, l'œil triste et ne mangeant rien.

Nous avons enregistré un seul cas de mort chez le cobaye n° 855 qui a succombé après avoir présenté des convulsions pendant deux heures environ.

A l'autopsie, nous avons trouvé des lésions de parasitose hépatique et splénique provoquée par le tœnia pisiformis (Examen du Laboratoire de Parasitologie : Professeur Sigalas).

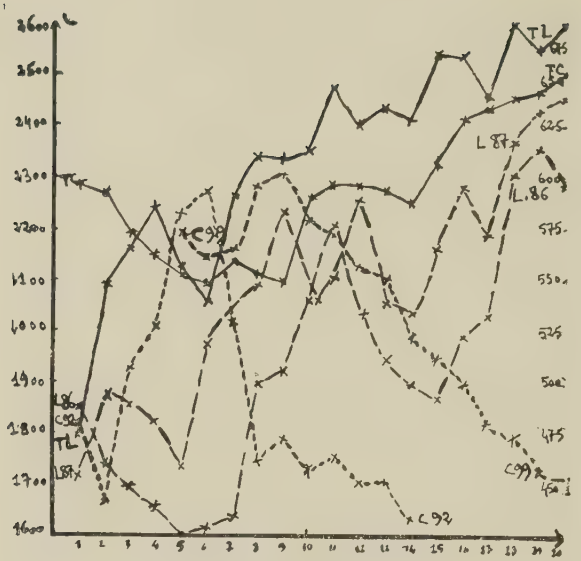
Nous avons pratiqué, comme dans l'intoxication précédente, les courbes de poids de nos animaux. L'unité de temps, en abcisse, est la quinzaine de jours de la durée d'intoxication correspondante. En ordonnée, nous portons toujours deux échelles de mesure, celle de droite correspond aux indices de poids des lapins et celle de gauche à ceux des cobayes.



Intoxication au cuivre pur. Année 1950. Durée, 3 mois

Lecture des courbes. — Année 1950: Si les lapins supportèrent facilement l'intoxication au début pendant les six premières quinzaines, ils semblent avoir présenté une limite dans l'intoxication, visible par un « palier » dans le graphique pendant les deux derniers mois.

Le cobaye 863 dépérit nettement pendant deux mois et demi après le début de l'intoxication avant de surmonter son affaiblissement et reprendre son poids normal. Le cobaye 862 paraît avoir subi une imprégnation toxique plus régulière et mieux supportée.



Intoxication au cuivre pur. Année 1951. Durée, 9 mois

Lecture des courbes. — Année 1951: Les cobayes 8589 et 855 succombèrent dans les trois premières semaines de l'intoxication. Nous n'avons pas tracé leur courbe, volontairement, pour ne pas surcharger le graphique inutilement.

Les deux témoins, lapin et cobaye, manifestèrent combien l'intoxication fut sérieuse pour les cobayes dont les courbes décrurent constamment malgré un sursaut de l'organisme à la 6e et à la 8e semaines, pour lutter contre sa déchéance.

Quant aux lapins, malgré deux fléchissements très nettement visibles dans leurs courbes, ils supportèrent mieux l'intoxication et leur courbe continua d'être ascendante.

2. Examens d'urines. — Lors de l'intoxication, nos animaux présentaient des signes de fatigue. Les urines déjà hautes en couleurs étaient l'objet d'une surveillance plus étroite. Nous pratiquions alors deux à trois examens chimiques généraux systématiques au lieu d'un seul.

Nous avons noté cinq ou six fois de l'albuminurie légère (inférieure à 15 cgrs 0/00) et de la glycosurie.

Un régime atoxique de quelques jours en venait facilement à bout.

La présence du cuivre dans l'urine a été recherchée et des dosages de ce corps ont été pratiqués par M. le Professeur CASTAGNOU.

Ainsi le 8/5/1951: on examine l'urine des cobayes, on note l'absence de cuivre. Par contre, dans l'urine du lapin n° 86, deux examens à dix jours d'intervalle donnent une concentration de 1 à 12 mmgrs de cuivre par litre.

Dans l'urine du lapin n° 87, dans les mêmes conditions, on trouve ici 200 mmgrs par litre la première fois, et 710 mmg par litre la 2e fois.

3. EXAMEN HÉMATOLOGIQUE. — Mai 1951:

	Hb %	G. r.	G. b.	Réticulo	Poly	Mono	Lympho
Lapin 87	90	5.680 m.	6.800	0,50 %	40	3	54
Lapin 86	90	6.580 m.	7.200	0,65 %	40	4	50
Cobaye 99	90	4.740 m.	8.000	0,70 %	58	2	40

Lapin : Polychromatophilie, anisocytose, poïkilocytose.

Lapin 87 : Nombreuses cellules de 2 microns de diamètre à granulation basophile à l'intérieur.

Cobaye 99 : Anisocytose. Poïkilocytose. Pas de polychromatophilie.

4. EXAMEN RADIOLOGIQUE. — Le transit intestinal était ponctué par la présence de grains de cuivre qui se traduisait par une opacité manifeste.

5. Protocole d'autopsie.

	Date de la mort	Poids total	Foie	Poumon
Lapin 8575 ..	27/7/50	2.520 gr.	70 gr. t. blanches	suffusion sanguine
Lapin 8576 .	27/7/50	2.455 gr.	88 gr.	N
Cobaye 882 .	27/7/50	580 gr.	25 gr.	N
Cobaye 8589	29/12/50	600 gr.	28 gr. friable	Placard congestif
Lapin 86 ..	12/6/51	600 gr.	54 gr.	N
Lapin 87 ...	12/6/51	630 gr.	69 gr.	N
Cobaye 8599	12/6/51	420 gr.	16 gr.	Exsangue

Les reins et rates des animaux étaient normaux.

L'examen des selles montra la présence du cuivre .

6. Examen anatomo-pathologique. — 1° Cobaye 8589 :

Quelques cellules vacuolées péri-centro-lobulaires. Cirrhose nulle. Capillaire fermé et quelques cellules vacuolées.

2° Lapin 8586 : Capillaires collabés. Surcharge pigment brun d'origine sanguine probable. Pas de cirrhose. Très nombreuses « Plant like cells », c'est-à-dire cellules présentant un aspect de cellules végétales.

3° Lapin 87 : Foie presque normal. Pas de cirrhose.

4° Cobaye 863 : On ne voit pas de cirrhose. Foie à peu près normal.

5° Cobaye 862 : Ecartement des travées hépatiques par des vaisseaux radiés congestionnés. Aspect analogue mais moins marqué que le précédent. Pas de sclérose.

6° Lapin 8575 : Dégénérescence claire des cellules autour des espaces de Kiernan. Des cytoplasmes moins altérés, mais pas de sclérose.

7° Lapin 8576 : Dégénérescence claire en plage cellulaire plus étendue tranchant sur les autres cellules. Eléments moins altérés autour des espaces portes.

7. Examen toxicologique :

1. *Recherche du cuivre.* — Les organes des animaux intoxiqués ont été détruits par la méthode nitro-sulfurique de Denigès.

Le cuivre est à ce stade à l'état de sulfate de cuivre. Par action de l'hydrogène sulfuré durant une dizaine de minutes, on précipite le sulfure de cuivre noir. Une légère ébullition chasse SH^2 et concentre la solution. Après refroidissement et repos de 10 à 15 minutes, on recueille sur filtre le précipité obtenu, ou bien ou le centrifuge. On le lave à l'eau tiède, on le traite par quelques millilitres de HCl au 1/3: Le sulfure de cuivre se dissout. La solution évaporée à sec au bain-marie donne un résidu constitué par du chlorure de cuivre ; on le solubilise dans l'eau et on a une solution légèrement acide de cuivre.

2. *Dosage du cuivre.* — Sur cette solution, nous avons identifié le cuivre par la Réaction de Montequi donnant une combinaison cristallisée violet foncé de sulfocyanure triple de mercure, cuivre et zinc.

Le dosage peut être effectué par la méthode de Jean Golse :

La solution neutre ou légèrement acide de sel de cuivre mise en présence de sulfocyanure de potassium et de pyridine donne naissance à un sulfocyanure double de cuivre-pyridine soluble dans le chloroforme qu'il colore en vert.

L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité de cuivre.

Le dosage est effectué par colorimétrie, comparativement à une solution étalon traitée dans les mêmes conditions.

3. *La recherche toxicologique* sur les foies de nos animaux n'a pu être pratiquée à la suite d'une erreur.

III. — Conclusion des résultats expérimentaux

En résumé, les lésions histologiques se bornent dans tous les cas à des lésions de dégénérescence claire d'ailleurs parcellaire autour des espaces de Kiernan.

Aucun processus cirrhotique n'a été noté.

II. — LES SELS DE CUIVRE

I. — INTOXICATION PAR LE SULFATE DE CUIVRE

I. — Animaux soumis a l'expérimentation

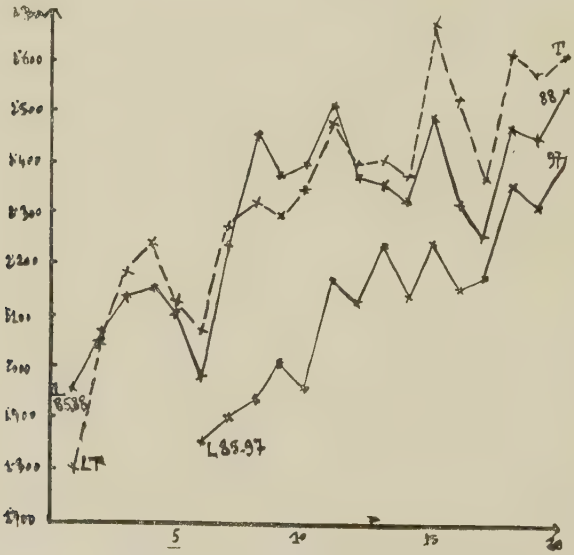
Nous n'avons pas pratiqué en 1950 de recherches avec ce corps chimique. En 1951, pendant sept mois, nous avons intoxiqué deux lapins, n° 8588 et n° 8597 par une dose journalière absorbée per os de 13 cgrs par kilo de poids d'animal.

Le sulfate de cuivre employé: SO^4Cu, $7H^2O$ était réduit en poudre au mortier, puis dissous dans l'eau.

II. — Examens pratiqués

1. Examen clinique. — Malgré la toxicité élevée de l'Anion SO^4, les animaux tolérèrent très facilement, sans aucune gêne, le produit administré. Il n'y eut aucun accident.

Comme dans les précédentes intoxications nous avons établi la courbe de poids.



Intoxication au sulfate de cuivre. Année 1951. Durée, 7 mois

Lecture des courbes. — Les lapins supportèrent très bien l'intoxication et leurs courbes suivirent de près la courbe du témoin.

tout en restant dépassées par elle, malgré un poids initial supérieur.

2. Examen d'urines. — Les examens furent toujours négatifs sauf à deux reprises où on nota une légère glycosurie et albuminurie d'ailleurs passagère, qui régressèrent d'elles-mêmes comme elles avaient apparu.

3. Protocole d'autopsie :

	Foie	Rate	Sacrifiés le
Lapin 88	67 gr.	Volume N	2/7/51
Lapin 87	65 gr. coul. choc.	Petite	3/7/51

4. Examen anatomo-pathologique :

1° Lapin 88 : 1re coupe : capillaires collabés ; 2e coupe : Foie normal.

2° Lapin 8597 : Cellules hépatiques granuleuses; Plant like cells; pas de cirrhose.

5. Examen toxicologique :

Organes et liquides organiques	Poids ou volume	Caractérisation du cuivre par la réaction de Montequi	Dosage par la réaction de Golse cuivre dans le volume ou le poids de l'organe	Cu 0/00 d'organes
1° Lapin SO^4 Cu (8597) :				
Foie	60 gr.	Montequi ++	0,24 mgr.	4 mgr.
Urines	90 ml.	Montequi +	0,18 mgr.	2 mgr.
2° Lapin SO^4Cu (8588) :				
Foie	60 gr.	Montequi ++	1,4 mgr.	15,5 mgr.
Urines	90 ml.	Montequi +++	6,5 mgr.	10,8 mgr.

III. — Conclusion des résultats expérimentaux

1° Les examens toxicologiques nous montrent une quantité extrêmement importante de cuivre dans le foie.

Ce fait avait été déjà noté par Schonheimer et Oshima qui

avaient remarqué des taux de cuivre allant de 10 à 60 mgrs pour 1.000.

2° Au point de vue anatomo-pathologique, là encore, on ne note que quelques lésions cellulaires sans processus cirrhotique. Nous avons trouvé cependant un certain nombre de cellules granuleuses, fait qui avait été déjà mis en évidence par MALLORY.

II. — INTOXICATION PAR L'ACETATE DE CUIVRE

I. — ANIMAUX SOUMIS A L'EXPÉRIMENTATION

En 1951 seulement, nous avons intoxiqué pendant sept mois deux lapins angora blanc et gris et deux cobayes n° 8622 et 8623 par une dose journalière absorbée per os de 13 cgrs d'acétate de cuivre réduit en poudre par kilo de poids d'animal.

II. — EXAMENS PRATIQUÉS

1. EXAMEN CLINIQUE. — Le lapin gris a été tué avant la fin de nos expériences, car il n'aurait pu supporter l'intoxication complète. Son état général était fortement atteint.

L'autre angora blanc supporta très bien l'intoxication ainsi que les deux cobayes. Nous n'avons pas pratiqué de courbe de poids.

2. EXAMEN D'URINES. — On constata dès le début dans les urines du lapin gris :

— de l'albuminurie qui devint massive et de plus en plus abondante.
— de la glycosurie de plus en plus forte.
— des corps cétoniques abondants et d'une façon croissante.
— des sédiments minéraux et organiques.

Quant au lapin angora blanc, il supporta sans aucune gêne et sans trouble d'ordre urinaire son intoxication.

Dans deux bocaux d'urines d'animal différent (cobaye) on ne trouva dans le premier aucune trace de cuivre, alors que dans le deuxième on trouva 15 mgrs de cuivre présent par litre d'urine.

3. Protocole d'autopsie :

Poids	Foie	Rein	Poumon	Vessie
Lapin gris (sacrifié le 31 mai 51):				
1.390 gr.	N	N	N	en rétention
Lapin blanc angora (sacrifié le 17/7/51):				
84 gr.	crie à la coupe, granuleux	N pâles	pâles	muscles pâles
Cobaye 8622 (sacrifié le 2 mai 51):				
330 gr.	Aspect foncé	noir congestif	congest. œdémat. bases	Estomac liquide muco-bilieux
Cobaye 8623 (sacrifié le 17/7/51):				
	N	un peu congest.	suff. sang. assez marq.	Estomac muq. rouge

4. Examen anatomo-pathologique :

1° Lapins blanc et gris: trois coupes semblables.

Cellules granuleuses « plant like cells », lésion péri-centro-lobulaire.

2° Cobaye 622 :

1re coupe: Pas de cirrhose.

2e coupe: Quelques cellules vacuolaires.

3e coupe: Nombreuses vacuoles dans les cellules du parenchyme.

3° Cobaye 8623 :

1re coupe: Image de cellules hépatiques réduites de taille.

2e coupe: Quelques ilots de nécrose, parenchyme dense.

3e coupe: Foie normal. Capillaires collabés.

5. Examen toxicologique :

La recherche et le dosage du cuivre nous donnèrent les résultats suivants :

Examens pratiqués sur	Caractérisation par la réaction de	Dosage par réaction de Golse. Quantité de cuivre dans le volume ou le poids de l'organe	Cu 0/00 dans l'organe
Lapin blanc :			
Urines 80 ml.	Montequi +	0,32 mgr.	4 mgr. 0/00
Foie, 60 gr.	Montequi +	0,40 mgr	6,6 mgr. 0/00
Lapin gris :			
Foie, 60 gr.	Montequi +++ Réaction à l'ammoniaque	153 mgr.	2 gr. 55 0/00

III. — Conclusion des résultats expérimentaux

1° *Les examens toxicologiques* nous permettent de conclure dans un cas tout au moins à la présence considérable de cuivre au sein du parenchyme hépatique.

2° Malgré cela, *l'examen anatomo-pathologique* ne nous révèle pas de cirrhose. Il y a donc une discordance manifeste entre l'imprégnation du foie par le toxique et l'absence quasi totale de réaction fibreuse.

Il faut noter cependant la fréquence des altérations hépatiques: présence de cellules granuleuses à topographie centro-lobulaire, lésions de dégénérescence pouvant aller jusqu'à la nécrose.

III. — INTOXICATION PAR LE MANGANESE

I. — Résumé bibliographique des recherches antérieures

On sait que le manganèse métal n'est pas toxique.

Il n'en est pas de même du protoxyde de manganèse surtout et aussi du bioxyde de manganèse.

Ce dernier présente d'une part un neurotropisme provoquant un syndrome parkinsonien bien connu et d'autre part, il est susceptible d'avoir une action hépato-toxique.

En 1913, Casamajor ayant eu l'occasion de faire l'autopsie

d'un sujet atteint de manganisme avait constaté que les cellules hépatiques contenaient un pigment se colorant au bleu de Prusse et non au colorant du manganèse.

Ce foie présentait une cirrhose biliaire bien évoluée.

Dans l'ordre expérimental, FINDLAY, GRUNSTEIN, POPOVA et RAO constatèrent chez le lapin, le rat, le cobaye, une cirrhose biliaire monolobulaire, avec des doses relativement faibles de manganèse, alors que MARSHALL et FINDLAY administrant des doses plus fortes, avaient noté une dégénérescence graisseuse. Dans tous ces cas, il semble que le toxique ait été administré par injection.

De leur côté, Noël FIESSINGER et MARTIN obtinrent une sclérose insulaire expérimentale.

MELLA pratiqua à quatre singes des injections intra-péritonéales biquotidiennes de chlorure de manganèse pendant dix-huit mois. Il obtint un syndrome parkinsonien et chez deux de ces animaux un début de cirrhose avec hépatite nécrosante. Le foie contenait 15 fois plus de manganèse que normalement.

FINDLAY attribuait cette réaction fibreuse à une irritation des canalicules biliaires.

En effet, comme GOUREWITCH, BOADER et LEMOS le montrèrent, le bioxyde est rejeté par la bile après une imprégnation diffuse et générale dans tout l'organisme.

Les sels de manganèse auxquels nous avons eu recours sont d'une part :

1° le bioxyde de manganèse.

2° le chlorure de manganèse.

I. — INTOXICATION PAR LE BIOXYDE DE MANGANESE

I. — ANIMAUX SOUMIS A L'EXPÉRIMENTATION

En 1951 seulement, pendant neuf mois, deux lapins n° 8583 et n° 8584, et successivement six cobayes n° 8595, 8596, 8624, et 8625, 868 et 8610 furent intoxiqués par une dose journalière absorbée per os de 5 cgrs par kilo de poids d'animal. Parmi ces derniers, la durée de l'intoxication ne fut que partielle (voir

courbe de poids ci-dessous), car beaucoup de cobayes ne purent la supporter et en succombèrent.

II. — Examens pratiqués

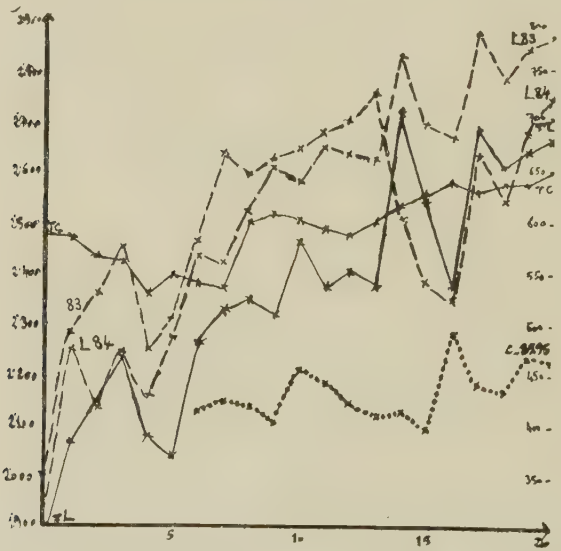
1. Examen clinique. — L'action toxique du bioxyde de manganèse se montra très énergique surtout sur les cobayes.

Beaucoup succombèrent à cette intoxication malgré les faibles doses administrées et la dose infime d'arsenic contenue dans ce bioxyde purifié (1 mgr. d'arsenic pour 100 gr. de bioxyde. Dr Castagnou).

Pendant l'agonie préterminale, la plupart eurent sous nos yeux des convulsions à la fois cloniques et toniques que nous avons notées.

Les courbes de poids de chacun de nos animaux en fonction de la durée de l'intoxication ont été établies ci-dessous.

En abcisse, l'unité de temps est la quinzaine de jours d'intoxication continue. En ordonnée, l'indication des poids est donnée à gauche par l'échelle des poids des lapins et à droite par l'échelle des poids des cobayes.



Intoxication au bioxyde de manganèse. Durée, 9 mois. Année 51

Lecture des courbes. — A part le lapin 84, les lapins supportèrent bien l'intoxication. Mais les cobayes furent très affectés par cette intoxication. Tels le cobaye 8596 qui mourut quatre mois après le début de son intoxication, le cobaye 8610, un mois après comme le cobaye 8624 et le cobaye 868, deux mois après.

Au total, sur six cobayes soumis à l'expérience, seule la courbe du cobaye n° 8595 put être établie et présente quelque valeur. En fait, cela semble montrer une très grande fragilité du cobaye à ce toxique.

2. Examen des urines. — On constata assez souvent la présence de corps cétoniques dans les urines. Parfois une légère glycosurie ou albuminurie transitoire. Il n'y eut jamais de signes importants d'insuffisance hépatique.

— Une première recherche du manganèse pratiquée dans les urines des lapins 83 et 84 montra l'absence totale de manganèse, un mois avant la mort.

— Une deuxième recherche montra une quantité inférieure à 1 gamma dans 11 cc., 15 jours après la première.

3. Examen hématologique :

Hb %	G. r.	G. b.	Rétic.	Poly	Eos.	Mono	Lympho
Lapin 83, sacrifié en mai 51 :							
70	5.860 m.	5.200	0,4 %	18	2	2	84
Lapin 84, sacrifié en mai 51 :							
80	6.380 m.	4.000	1,3 %	24	4	6	66
Lapin témoin, sacrifié en juillet 51							
85	6.860 m.	7.200	1,0 %	34	0	4	63

4. Protocole d'autopsie :

	Durée de l'intox.	Sacrifié	Foie	Poumon
Lapin 83 ...	9 mois	30/6/51	76 gr.	N
Lapin 84 ...	9 mois	30/6/51	30 gr.	N
Cobaye 8595.	5 mois	20/5/51	N	suffusion sanguine
Cobaye 8596.	4 mois	10/4/51	Parasité	poum. gauche suff. à base
Cobaye 8625.	3 mois	13/7/51	un peu marron	N
Cobaye 8610.	1 mois	25/2/51	21 gr. brun non scléreux	suffusion hémorrhag.
Cobaye 8624.	1 mois	18/4/51	14 gr. très foncé suspect	décoloré
Cobaye 868 .	2 mois	?	18 gr.	exsangue

5. Examen anatomo-pathologique :

1° Cobaye 8625 : Aucune cirrhose. Tous les capillaires fermés.

2° Lapin 84 : Dégénérescence cellulaire des cellules hépatiques.

1re coupe : granuleuses, paroi vasculaire collabée.

2e coupe : disposition péri-centro-lobulaire.

3° Lapin 83 : Cellules volumineuses granuleuses avec grain hématéifique et capillaire collabé.

4° Cobaye 8595 : Ilots de cellules hépatiques à cytoplasme homogène (pré-nécrose).

Coupe n° 1 : pas de cirrhose.

Coupe n° 2 : Parenchyme très dense à cellule à cytoplasme homogène.

Coupe n° 3 : Hypertrophie du système kuppférien. Pas de cirrhose.

5° Cobaye 8624 :

Cellules beaucoup moins altérées que les précédentes.

Aspect de foie cardiaque avec écartement des travées dans certaines zones centro-lobulaires.

Vacuoles cytoplasmiques dans ces zones. Lésions dégénératives beaucoup moins marquées que dans les intoxications au plomb ou au cuivre.

6. Examen toxicologique :

1° *Recherche du manganèse.* — Le liquide de destruction nitro-sulfurique après traitement à SH^2 et filtration est soumis à l'action oxydante prolongée du persulfate de potassium, en présence de nitrate d'argent agissant comme catalyseur ; les sels de manganèse, en milieu acide, sont transformés en permanganate dont la coloration rose est l'indice de la présence du manganèse.

2° *Dosage du manganèse.* — Le dosage est effectué par colorimétrie, comparativement à des solutions étalons titrées de permanganate de potassium.

3° Après l'autopsie, l'examen toxicologique nous fournit les résultats suivants (la recherche du manganèse s'est avérée négative dans chaque échantillon) :

Lapin 83: Foie, 60 gr.; urines, 70 ml. cerveau et cervelet ?

Lapin 84: Foie, 90 gr.; urines, 65 ml. Cerveau-cervelet, 15 gr

III. — Conclusion des résultats expérimentaux

Quelques-uns de nos animaux (cobayes) ont succombé au cours de l'intoxication en présentant des phénomènes convulsifs Par contre le lapin a bien supporté l'action du toxique.

La recherche toxicologique du manganèse qui a donné un résultat très faiblement positif dans l'urine des deux lapins vivants, s'est révélé négatif post mortem.

Les lésions histologiques sont restées discrètes, si les altérations cellulaires ont été assez prononcées dans certains cas, nous n'avons jamais noté de cirrhose ni même de processus précirrhotique.

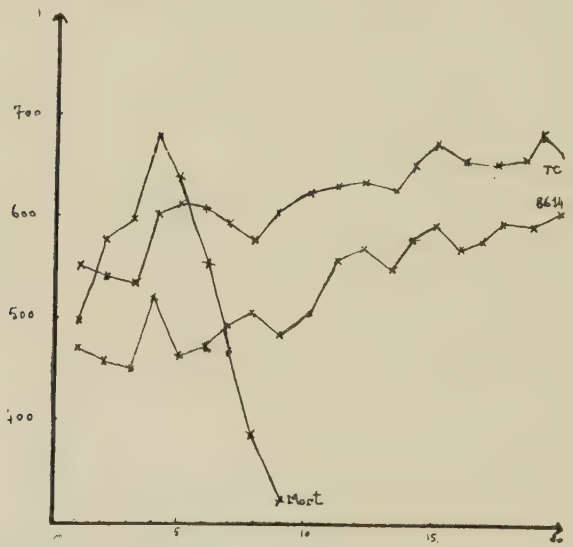
II. — INTOXICATION PAR LE CHLORURE DE MANGANESE

I. — Animaux soumis a l'expérimentation

Seulement en 1951 pendant cinq mois, nous avons intoxiqué deux cobayes n° 8613 et 8614 par une dose journalière absorbée per os de 15 cgr. par kilo de poids d'animal.

II. — Examens pratiqués

1. Examen clinique. — Nos deux cobayes supportèrent parfaitement cette intoxication. Cependant les doses étaient doubles du point de vue pondéral de celle du bioxyde de manganèse. Nous avons établi leur courbe de poids.



Intoxication au chlorure de manganèse. Durée, 5 mois

2. Examen d'urines. — Les analyses systématiquement pratiquées ne détectèrent aucun signe d'insuffisance hépatique ou rénale.

3. Protocole d'autopsie :

1° Cobaye 8613, intoxiqué 2 mois, sacrifié le 2 mai 1951: Poids, 270 gr.; foie, 11 gr. foncé; poumon, hémorrhagique.

2° Cobaye 8614, intoxiqué 5 mois, sacrifié le 12/7/51: Poids 580 gr.; foie, 18 gr.; poumon, normal.

4. Examen anatomo-pathologique :

1° Cobaye 8613 : Foie sensiblement normal.

2° Cobaye 8614 : 1re coupe : Foie normal. Pas de cirrhose. 2e *coupe* : quelques cellules vacuolées péri-centro-lobulaires.

5. Examen toxicologique. — Il n'a pas été pratiqué, ni sur les viscères, ni sur les urines.

III. — Conclusion des résultats expérimentaux

Ces résultats s'avèrent négatifs au point de vue présence de cirrhose. Il semble que le chlorure ait été beaucoup mieux supporté que le bioxyde.

VII. — INTOXICATION PAR LE SULFATE DE COBALT

I. — Résumé bibliographique des recherches antérieures

Les auteurs italiens en particulier se sont intéressés à l'étude de ce métal du point de vue action pharmacologique et biologique d'une part, et aussi du point de vue clinique et expérimental d'autre part.

Ce sont ces deux derniers points de vue qui nous ont intéressé et que nous avons retenus dans notre étude.

Valerio intoxique des cobayes au sulfate de cobalt. Il constate une activité des éléments réticulo-histiocytaires et une altération dégénérative vasculo-conjonctive.

Arneth et Albacht décrivent un cas d'intoxication chronique au cobalt, qui présenta de l'anémie et de la leucocytose.

Amati observe des lésions du foie à la suite de l'administration prolongée de chlorure de cobalt par voie parentérale.

Ces lésions consistent en un mouvement réticulo-histiocytaire et dans la présence d'éléments fibroblastiques dans les espaces porto-biliaires.

Villaret et ses collaborateurs, en France, avec l'acétate de cobalt en administration prolongée sur les lapins et les cobayes

provoquent des lésions hépatiques définies par eux « Cirrhoses cobaltiques ». Cet acétate en solution à 5 0/00 est injecté par voie sous-cutanée à la dose de 50 mgrs par semaine (soit 16 mgrs de cobalt métal). Les lésions hépatiques sont constituées par :

1° une augmentation des fibres du réticulum ;

2° l'apparition de fibro-sclérose.

En Italie, CAJANO intoxique trois groupes de dix cobayes chacun avec du chlorure de cobalt (plus riche que l'acétate et le sulfate en cobalt).

Il recherche quel type de lésion hépatique est ainsi provoqué et le rapport entre la « polyglobulie » érythropoiétique et ces lésions.

I. *Dans un premier groupe,* il donne des doses fortes: (10 mgrs de chlorure de cobalt par jour) et il obtient:

1° une érythrocytose allant de 4.700 m. avant à 5.560 après l'intoxication.

2° des lésions de type toxique aiguë comprenant :

a) des lésions vasculaires avec hémorrhagies et plasmorragies.

b) des lésions atrophiques « régressives » disent-ils, de la cellule du parenchyme hépatique.

II. *Dans un deuxième groupe,* il donne des doses moyennes (5 mgrs par jour) et il obtient :

1° Une érythrocytose allant de 4.830 m. avant à 5.990 m. globules rouges après, et chez certains même allant de 8.600 m. à 10.260 m.

2° La présence d'un pigment dérivé du cobalt.

3° Des lésions atrophiques et vasculo-conjonctives plus importantes ici dans les espaces porto-biliaires avec présence en cet endroit de fibres argyrophiles nombreuses et épaisses.

3° Enfin, *dans un troisième et dernier groupe,* il donne des doses faibles : 5 mgrs de chlorure de cobalt tous les trois jours Il obtient alors :

1° Une érythrocytose montant de 4.750 m. globules rouges à 5.600 m. globules rouges.

2° Des lésions vasculo-conjonctives et de la sclérose en plus très marquées.

En même temps qu'il observe des épanchements péritonéaux et péricardiques de type ascitique avec altération du système porte.

En résumé donc :

Il constate un effet régénératif évident des cellules hépatiques dans les trois groupes, malgré une dégénérescence cellulaire primordiale.

Il classe l'action toxique du cobalt sur le foie en deux types de localisations :

1. *Une action du cobalt sur les épithéliums :*

a) une altération de l'endothélium et de l'élasticité.

b) une extravasation hémorragique par exsudation du plasma.

c) un épaississement de la media des vaisseaux.

2. *Une action sur les fibres réticulaires et le stroma conjonctivo-vasculaire* consistant en

— une hypertrophie,

— et une hyperplasie fibro-conjonctive.

3. Enfin, *il ne trouve pas de relation* évidente entre la polyglobulie et les lésions hépatiques.

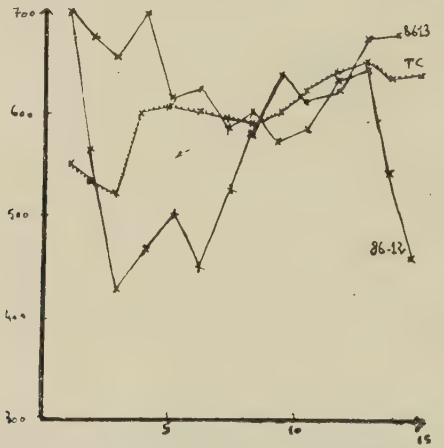
II. — Animaux soumis a l'expérimentation

Nos recherches avec le sulfate de cobalt n'ont été réalisées qu'en 1951 pendant quatre mois, sur deux cobayes n° 8612 et n° 8613 à la dose journalière, absorbée per os, de 8 cgrs par kilo de poids d'animal.

III. — Examens pratiqués

1. Examen clinique. — A la fin du troisième mois de l'intoxication, le cobaye 8613 succomba. L'autopsie montra une congestion nette des organes nobles : Foie, poumons, reins.

L'autre cobaye supporta parfaitement l'intoxication. Comme d'habitude, nous avons établi la courbe de poids pendant la durée de l'intoxication (voir ci-dessous).



Intoxication au sulfate de cobalt. Année 1951. Durée, 4 mois

2. Examens d'urines. — Nous n'avons rien constaté d'anormal. En deux fois, M. le Professeur Castagnou ne trouva pas pas de traces de cobalt dans les urines des deux cobayes et cela à un mois d'intervalle.

3. Examen hématologique :

Hb %	G. r.	G. b.	Réticulo	Poly	Mono	lympho	Myélo
1. Cobaye 8613 :							
90 %	4.760	m. 6.400	0,6 %	22	6	72	1
Pas d'anisocytose, ni poïkilocytose							
2. Cobaye témoin :							
90 %	4.860	m. 4.000	0 %	20	1	78	0

3. Cobaye 8612 : Il n'a pas été procédé à des examens.

4. Protocole d'autopsie :

Poids	Foie	Poumon	Rein	Estomac
Cobaye 8613 sacrifié le 17/4/51 :				
390 gr.	21 gr. tr. scléreux	congestion œdémateuse sang noir	congestif coul. foncé	Muqueuse épaisse tomenteuse
Cobaye 8612 sacrifié le 8/6/51 :				
450 gr.	28 gr. lésion parasitose	suffusion de sang	décoloré	Bile résidu aliment, pas ulcération muq. pâle

5. Examen anatomo-pathologique :

1. Cobaye 8612 :

Première coupe : Hémorragie interstitielle. Ilots nécrotiques. Infiltrats de macrophages et de lymphocytes. Un ilot de sclérose.

Deuxième coupe : Cellules hépatiques petites avec noyaux chargés de chromatine. Ilots de nécrose et sclérose. Capillaire collabé.

2. Cobaye 8613 :

Première coupe : Cellules de Kuppfer nombreuses. Irrégularités des tailles nucléaires des cellules hépatiques. Parenchyme dense.

Deuxième coupe : semblable.

6. Examen toxicologique. — 1. Méthode utilisée pour la recherche et le dosage du cobalt : Le liquide de destruction nitro-sulfurique après traitement à SH^2 pour éliminer les métaux des premier et deuxième groupes est traité en milieu convenable par un excès de nitrite alcalin (Na ou K). On recueille le précipité de cobalt : nitrite formé, et on le dose par manganimétrie

2. Les résultats sont négatifs pour le foie de nos deux cobayes.

IV. — Conclusion des résultats expérimentaux

Si l'on ne peut apporter aucune conclusion précise du point

de vue clinique, hématologique et toxicologique, l'examen histologique du foie de nos animaux nous révèle l'existence d'ilots de sclérose.

Ces lésions sont nettes au bout de quatre mois d'intoxication et on constate par ailleurs des hémorragies interstitielles ainsi que des altérations cellulaires.

Il est important de rapprocher de telles observations celles faites par VILLARET et ses collaborateurs et les auteurs italiens.

A noter que les lésions constatées sont les mêmes quel que soit le sel de cobalt utilisé : acétate, sulfate, chlorure et quelle que soit la voie employée : voie parentérale ou digestive.

VIII. — INTOXICATION PAR LE TRINITROTOLUENE

I. — RÉSUMÉ BIBLIOGRAPHIQUE DES RECHERCHES ANTÉRIEURES

Le trinitrotoluène est un produit chimique solide, cristallisé, jaune clair qui brunit à l'air et de goût amer.

Il sert à la fabrication des explosifs et poudre de guerre, et c'est à ce titre que M. le Dr ROBERT, médecin du Travail à la Poudrerie de Saint-Médard-en-Jalles, nous a fourni la matière première de nos expériences. Qu'il en soit ici remercié.

Le trinitrotoluène, colorant la peau en jaune provoquerait une anémie plus ou moins intense avec ictère hémolytique et méthémoglobinurie. Son action hépato-toxique doit être également retenue.

D'après FRAY et STEWART, il y aurait :

1. Une susceptibilité individuelle considérable, surtout pour les jeunes.

2. Un hépatotropisme pouvant réaliser un ictère grave cirrhogène.

Du point de vue clinique toujours, par contre, le Dr ROBERT de Saint-Médard-en-Jalles nous assure n'avoir jamais constaté depuis quarante ans le moindre retentissement hépatique grave chez ses travailleurs de la Poudrerie qui en manipulent journellement de grosses quantités.

Expérimentalement Haythone (S.K.) ainsi dit avoir reproduit expérimentalement chez le lapin des lésions analogues à celles provoquées par le tétrachloréthane par prolifération du tissu fibreux. La dose mortelle pour le lapin, dit-il, est de 5 à 10 mgrs par kilo.

Tandis que les travaux de Champy, de la Poudrerie de Vonges ont attiré l'attention sur la fréquence des manifestations nerveuses à type aigu ou chronique, les recherches toutes récentes des auteurs italiens ont mis en évidence d'une part des altérations aplastiques, d'autre part des lésions hépatiques pouvant aboutir à l'atrophie jaune aiguë du foie.

Nous croyons devoir donner quelques détails concernant les recherches de ces auteurs qui datent pour la plupart de 1950.

Caccuri et Sessa ont signalé trois ordres de troubles dans l'intoxication professionnelle par le trinitrotoluène :

1. des troubles cutanés ;

2. des troubles sanguins qui ne nous intéressent pas ici spécialement ;

3. Une atteinte hépatique caractérisée par des formes de dégénérescence granulo-graisseuse, parfois de l'ictère avec réaction de Takata positive.

Ces faits ont été vérifiés expérimentalement par :

Graziani et Pecora qui ont même pu noter au niveau du foie en même temps que des zones de nécrobiose, une hyperplasie du tissu conjonctif.

Les recherches de Pecora ont montré une diminution du taux des protéines totales du sérum et une diminution du fibrinogène.

Di Lauro conclue lui aussi à la suite de ses expériences sur le lapin à une action manifeste du trinitrotoluène sur la cellule hépatique : dégénérescence graisseuse, et il note parfois une réaction fibro-scléreuse au niveau des espaces de Kiernan.

Cette réaction semble accélérée par l'addition au trinitrotoluène de lipocaïc et de méthionine qui diminue et même arrête les phénomènes de dégénérescence hépatique.

Enfin, Coppa et Belluccisessa penchent aussi en faveur de lésions hépatiques dues au trinitrotoluène avec modification de l'équilibre protidique du sang.

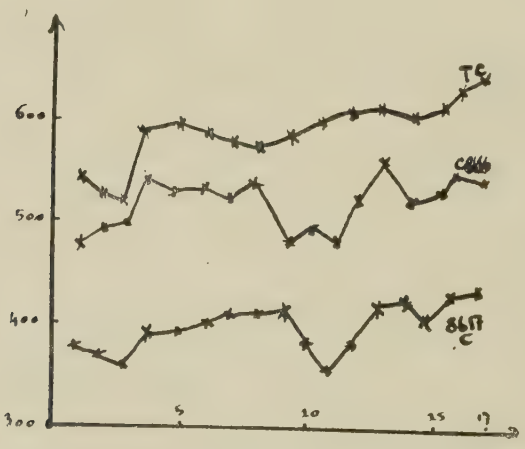
Animaux soumis a l'expérimentation

Pendant cinq mois en 1951, les cobayes n° 8616 et n° 8617 furent intoxiqués au trinitrotoluène par une dose journalière absorbée per os de 1 cgr par kilo de poids d'animal.

III. — Examens pratiqués

1. Examen clinique. — Nos animaux ont supporté l'intoxication sans présenter de troubles particuliers. Comme d'habitude durant l'intoxication, nous avons établi le graphique des courbes de poids.

Et comme la lecture de celle-ci, ci-dessous, nous le montre l'intoxication a été très régulièrement supportée chez les deux cobayes dont les courbes sont presque semblables.



Intoxication au trinitrotoluène. Durée, 5 mois

2. Examens d'urines. — Les résultats ont toujours été négatifs.

3. Examens hématologiques :

Hb %	G. r.	G. b.	Réticulo	Poly	Mono	lympho
1. Cobaye 8616 :						
65	4.300 m.	7.600	2,5 %	46	2	50
2. Cobaye 8617 :						
80	3.500 m.	3.200	0,65 %	32	2	66
3. Cobaye témoin :						
90	4.860 m.	4.000	0,0 %	20	1	78

Les cobayes 8616 et 8617 présentèrent une grosse polychromatophilie avec anisocytose légère et poïkilocytose.

4. Protocole d'autopsie :

Cobaye 8616 : Foie de 11 gr. très marron. Normal.

Cobaye 8617 : Foie semblable. Rate un peu grosse, foncée.

5. Examen anatomo-pathologique :

Cobaye 8616 : aucune cirrhose. Foie sensiblement normal.

Cobaye 8617 : Foie semblable. Pas de cirrhose.

6. Examen toxicologique. — Ces examens n'ont pas été pratiqués.

IV. — Conclusion des résultats expérimentaux

A tout examen histologique, nous n'avons trouvé aucun processus de sclérose ni de cirrhose.

Bien que les doses administrées à nos animaux aient été assez importantes et même que la dose léthale ait été atteinte au dire de Haythorn, nous n'avons constaté d'autre part, aucun fait clinique ou biologique anormal.

Vue d'ensemble et comparative sur les résultats des examens Anatomo-Pathologiques

Nous avons cru devoir rapprocher en un très court chapitre, les résultats des examens anatomo-pathologiques du foie de nos différents animaux :

1. L'intoxication chronique par le *plomb,* pulvérulent, métal n'a provoqué au niveau du foie de nos animaux aucune lésion de cirrhose ou de fibro-sclérose notable, malgré une dégénérescence cellulaire certaine et une indubitable fixation du plomb accumulée au niveau de l'organe.

2. De même l'intoxication chronique au *cuivre* pulvérulent métal nous révèle une atteinte nette dégénérative non homogène des cellules hépatiques sans que nous trouvions pour autant la moindre trace de cirrhose réactionnelle.

3. Avec le *sulfate de cuivre,* là encore, on ne note que quelques lésions cellulaires dégénératives typiques sans aucun processus cirrhotique, malgré un taux de cuivre élevé, déposé dans l'organe.

4. Avec l'*acétate de cuivre,* si les lésions des cellules hépatiques sont importantes (présence d'ilots nécrotiques) et typiques dans leur aspect et leur disposition, aucune réaction fibreuse ne peut être retenue, bien que le foie recèle un taux très important de cuivre.

5. Le *bioxyde de manganèse* a provoqué des altérations cellulaires minimes dans l'ensemble.

Cependant, nous avons constaté quelques ilots qui nous ont fait penser à de la pré-nécrose, sans pour cela noter un processus même pré-cirrhotique ou fibro-scléreux du collagène.

6. Les résultats ont été à peu près identiques dans l'intoxication par le *chlorure de manganèse*.

7. De toutes nos intoxications, seule celle au *sulfate de cobalt* nous a donné des lésions scléro-nécrotiques certaines, avec un processus dégénératif manifeste portant à la fois sur les cytoplasmes et les noyaux d'une part et le système kuppférien d'autre part.

8. Enfin, l'intoxication au *trinitrotoluène* pur ne nous révèle aucune lésion de cirrhose ou de sclérose fibro-conjonctive.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Le diagnostic de cirrhose professionnelle se heurte, en ce qui concerne le critère expérimental à des données essentiellement variables du fait de la multiplicité des agents toxiques utilisés et de la diversité des voies d'administration de ces substances.

Les conditions d'expérimentation ne sont pas la plupart du temps comparables aux conditions du travail humain.

Nos travaux poursuivis pendant deux ans sur des lapins et des cobayes ont été tous réalisés en utilisant la voie digestive et nous nous sommes attachés à rechercher l'action cirrhogène possible des substances suivantes : Plomb, cuivre, sels de cuivre (acétate et sulfate), manganèse (bioxyde et chlorure), cobalt, trinitrotoluène.

Les animaux ont été intoxiqués suivant les cas pendant des périodes allant de quatre à neuf mois.

Ces recherches nous autorisent à présenter les conclusions suivantes :

1° Nous n'avons pu reproduire dans l'ensemble aucune lésion de fibro-sclérose ou de cirrhose, excepté avec le sulfate de cobalt.

Nous faisons remarquer que ce produit n'a pas été administré à dose particulièrement forte, et que l'exposition de nos animaux à cette substance n'a été que de quatre mois, alors que d'autres sujets d'expériences ont été intoxiqués pendant près de neuf mois (plomb).

2° Il semble bien que certaines substances aient une action plus cirrhogène que d'autres, ce qui va à l'encontre de l'opinion un peu simpliste émise par certains auteurs prétendant que l'on peut réaliser des cirrhoses expérimentales avec n'importe quel agent.

3° Il ressort surtout de ce travail que la cirrhose expérimentale est difficile à réaliser à l'aide d'une substance toxique unique. Il est possible que des combinaisons de différentes substances puissent déclencher beaucoup plus facilement un processus de sclérose, mais il s'agit là de toute une série de recherche nouvelle à mettre en œuvre et qui sort du cadre que nous nous sommes tracé.

4° Constatant combien le critère expérimental est insuffisant et aléatoire en matière de diagnostic de cirrhose professionnelle, nous pensons qu'il y a lieu de le restreindre au lieu de l'élargir ainsi que le proposait Robert Fray dans sa thèse.

Le législateur semble bien s'orienter dans cette voie puisque dans les nouveaux tableaux des maladies professionnelles, la cirrhose due au tétrachlorétane, la seule admise jusqu'à présent, vient d'être supprimée dans la liste des maladies pouvant être engendrées par ce produit (Décret n° 51-1215 du 3 octobre 1951, modifiant le tableau n° 3).

A ce point de vue, il nous paraît tout à fait judicieux de ne faire figurer dans les tables d'indemnisation des listes-maladies que des signes constatables (clinique et laboratoire) et non des lésions anatomo-pathologiques qui ne peuvent être décelées que par de savants examens.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU : *Le Doyen :*
P. le Doyen, l'Assesseur,

R. SIGALAS.

VU, *le Président du Jury :*

P. DERVILLEE.

Vu et permis d'imprimer.

Bordeaux, le 3 mars 1952.

Le Recteur :

E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

A. — GENERALE

DERVILLÉE et L'EPÉE. — Les cirrhoses professionnelles. XII[e] Congrès de Physio-Pathologie du Foie. Vichy, 15 septembre 1951.

DUVOIR, DESOILLE et GAULTIER. — Etude étiologique et clinique des hépatites professionnelles.

— Rapport présenté devant la Soc. Méd. des Hôp. de Paris. Séance des 7 et 8 nov. 1941.

— Archives des Maladies Professionnelles. Tome III, n° 5-6, 1941.

FRAY (Robert). — Thèse 1943, Paris : « Les cirrhoses professionnelles ».

GAULTIER (Michel) et FIESSINGER (Noël). — Les hépato-néphrites professionnelles. Extrait de la Revue du Foie. Tome III. N° 1, 1944.

MATHIAS. — Thèse de Bordeaux, 1933. L'action abortive du plomb. Recherches expérimentales.

POLICARD (A.). — Les bases de l'étude biologique expérimentale des intoxications, dans Encyclopédie médico-chirurgicale.

SIMONIN. — Traité de Médecine du Travail.

B. — SPECIALE

I. — INTOXICATION PAR LE PLOMB

1. AUB-MINOT. — Cité dans Thèse de Fray, 1943. Paris, p. 46 : « Les cirrhoses professionnelles ».
2. BERNARD (Claude). — Cité dans : Etude étiologique et clinique des hépatites professionnelles, par MM. Duvoir, Desoille, Gaultier Bull. de la Soc. Méd. Hôp. Paris, séance du 7-8 nov. 1941.
3. BRUNELLE. — Cité dans Thèse de Fray, 1943, Paris, p. 43.
4. COHEN et d'ADJUTOLO. — Altérations histologiques au cours de l'intoxication saturnine chronique. Beitr. Path. Anat. 1888, 3, 449.
5. ERBERY. — Cité dans Thèse de Fray, 1943, Paris, p. 43.

6. GLIBERT. — Cité dans Thèse de Fray, 1943, Paris, p. 46.

7. KOELSH. — Cité dans Thèse de Fray, 1943, Paris, p. 44.

8. LAFFITTE. — Intoxication alcoolique expérimentale et cirrhose de Laennec. Thèse de Paris, 1892.

9. LANCEREAUX. — Cité dans Thèse de Fray, 1943, Paris, p. 43.

10. LEGGE GOADBY. — Cité dans Thèse de Fray, 1943, p. 44.

11. LEWIN. — Deutsch. Med. Wochenschr., 1928, n° 35.
Erginn. Med. 35. 286. 1929.
Med. Klin, 1927. n° 43, et 1929, n° 22-23.
Intoxication saturnine : Neue Deutsch. Klin. 2. 75. 1927.

12. MATHER. — Cité dans Thèse de Fray, 1943, Paris. p. 44.

13. MELLIERE. — Cité dans Thèse de Fray, 1943, Paris, p. 46.

14. POTAIN. — Cité dans Thèse de Fray, 1943. Paris, p. 43.

15. ROSENBERG. — Klin. Wochenschr. 1928, 505.

16. SCHILLING. — Cité dans Thèse de Fray, 1943, Paris, p. 43.

17. SCHMIDT. — Klin. Wochenschr., 1927, n° 8.
Deutsche Z. Gericht. Med. 8. H. 5.

II. — INTOXICATION PAR LE CUIVRE.

1. ALBOT (Guy). — Cité dans : Extrait Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris. Séance des 7 et 8 nov. 1941.

2. ANDRIANOFF. — Les cirrhoses expérimentales d'origine alimentaire. Schweiz. Med. Woch., 1930, p. 421 et 563.

3. ASKANAZY. — Notions et conceptions récentes sur les cirrhoses hépatiques. Journal Lisboa Medica, 1930. N° 7.

4. BEZANÇON, EVEN, VILLARET. — Les cirrhoses cobaltiques. Bulletin Society Biology, 1931, 5 déc., tome 3, p. 956.

5. FIESSINGER, GAULTIER, LAMOTTE, GIRARD, SAINTON. — Pigmentation cutanée chez un hépatique. Argyrose et kyste hydatique du foie calcifié. Bullet. Soc. Méd. Hôp. Paris, 13 déc. 1940, p. 847.

6. HALL et BUTT. — Cirrhose pigmentaire expérimentale par intoxication cuprique. Arch. of Pathology, 1928, T. 6, n° 1.

7. LANCEREAUX. — Maladie du foie et du pancréas, p. 344. 1899.
Hépatite proliférative due à l'action des poussières de charbon ou cirrhose anthracosique. Atlas Anat. Path., Paris, 1871, p. 62.

8. MALLORY. — Cirrhose du Foie. Bulletin Hopkin's Hosp. 1921, 22, 69.
— Intoxication chronique par le cuivre et hémochromatose. Ann. Journ. Path. 1925, 1. 117.

9. Mills. — Hémochromatose. Arch. Intern. Med. 1924, n° 34.

10. Oshima. — Intoxication experimentale chronique cuprique. Beitr. Path. Anat. 1930, 84, 106.

11. Schonheimer. — Teneur en cuivre des organes normaux et pathologiques. Z. Phys. Chem. 1929. 180, 249.

12. Siebert et Oshima. — Voir Oshima ci-dessus.

III. — INTOXICATION PAR LE MANGANESE

1. Boader (E.W.). — L'intoxication par le manganèse. Arch. Mal. Professionnelles. 1938. p. 104 à 118.

2. Casamajor (L.). — Le manganèse dans l'alimentation. Rapports possibles avec la cirrhose hépatique. The Lancet, 1930. T. CCXIX, n° 5592.

3. Fiessinger (Noël) et Martin. — Recherches expérimentales sur l'histogénèse des stades initiaux de la cirrhose hépatique. Ann. de Méd. 1927. —

4. Findlay. — Cirrhose biliaire expérimentale par le manganèse. Brit. Journal Exp. Path. Vol. V. 1924, p. 92.

5. Gourewitch. — Cité dans Thèse de Fray, 1943. Paris. « Les cirrhoses professionnelles », p. 49.

6. Grunstein. — Intoxication expérimentale manganique. Arch. Psch. und. Nervenk. Bd. LXXXVII, 45, juillet 1929, p. 742 à 747.

7. Marshall. — Cité dans Thèse de Fray, 1943, Paris. Les cirrhoses professionnelles, p. 49.

8. Lemos. — Cité dans Thèse de Fray, 1943, Paris, p. 49.

9. Mella. — Pathologie expérimentale des noyaux gris centraux chez le macacus rhésus.
Arch. of Neur. and Psych. Vol. XI, n° 4. Avril 1924, p. 405-417.

10. Popova et Rao. — Cité dans : Extrait Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris. Séance du 7-8 nov. 1941.

IV. — INTOXICATION PAR LE COBALT

1. Amati et Cajano. — Rivista di Anat. Patol. et di Oncologica. 1949. Vol. 2, n° 2, et Folia Medica, 1949, n° 3 et 8

2. Arneth et Albackt-Vigliari. — La medicina del Lavoro, 1940. 73.

3. Cajano. — Rivista di Anat. Patol. et di Oncologica. 1949, vol. 2, n° 8.

4. Valerio. — Folia Medica. 1948. n° 6. C. n° 11. Nota Ia et IIa.

5. Villaret et ses collaborateurs. — C.R. Sociét. Biol. 1931. 108. 956 et Annales de Médecine, 1932, n° 3, 334.

V. — INTOXICATION PAR LE TRINITROTOLUENE

1. CACURRI. — Intox. prof. par le T.N.T. au IXe Congrès international de Méd. du Travail à Londres, 13 et 17 septembre 1948.
2. CACURRI et CESSA. — Intox. prof. par le T.N.T. Rassegna Medica di Infortunistica et patologica del Lavoro. Annales 2. N° 3, pages 329 et 367.
3. CHAMPY. — Travaux rapportés par le Dr Courtois. Suffit. dans le Mémorial des Poudres et Salpêtres du Service des Poudres et Salpêtres.
4. COPPA et BELLUCCISESSA. — Preuve de la labilité du sérum dans l'intoxication chronique expérimentale par le T.N.T. Folia Medica. Mars 1949, p. 114 à 128.
5. DERVILLÉE et ROBERT. — Quelques cas récents d'intox. par le T.N.T. dans l'industrie des Poudres. Londres. 13-17 sept. 1948. Communication au IXe Congrès de Médecine du Travail international.
6. DI LAURO. — Modification histo-path. de l'intox. par le T.N.T. consécutivement au traitement par le lipocaïc et la méthionine. Folia Medica, février 1950, p. 64 à 71.
7. GRAZIANI. — La consommation d'oxygène par le foie, le rein et la moelle osseuse dans l'intoxication expérimentale par le T.N.T. Folio Medica, p. 457 à 467. Déc. 1948.
8. HAYTONE (S.K.). — Intoxication expérimentale par le T.N.T. Journal Ind. Hyg. and Tox., 1920. Tome 2, p. 298.
9. PECORA. — Contribution à l'étude des échanges protidiques dans l'intoxication expérimentale. Recherches hématologiques dans l'intoxication expérimentale par le T.N.T., 1932.
10. ROBERT. — Folia Medica, p. 73 à 85. 1949, février. Sur un cas de dermites récidivantes des mains, par manipulations d'explosifs, T.N.T. et nitrate d'ammoniaque. Archiv. Maladies Professionnelles, n° 4, p. 325.
11. STEWART. — Cité dans Thèse de Fray, 1943, Paris. « Les cirrhoses professionnelles », p. 31.

TABLE DES MATIERES

I. — Plan d'études 10

II. — Introduction 11

III. — But de notre étude 13

IV. — Exposé des conditions expérimentales 15

V. — Intoxication expérimentale 19

Intoxication par le plomb 19

Intoxication par le cuivre 26

Intoxication par le sulfate de cuivre 34

Intoxication par l'acétate de cuivre 36

Intoxication par le bioxyde de manganèse 39

Intoxication par le chlorure de manganèse 44

Intoxication par le sulfate de cobalt 45

Intoxication par le trinitrotoluène 50

VI. — Vue d'ensemble et comparative sur les résultats des examens anatomo-pathologiques 55

VII. — Conclusions générales 57

VIII. — Serment 59

IX. — Bibliographie 61

UNION
FRANÇAISE
D'IMPRESSION
183, Cours de la Marne
BORDEAUX